

Title	移植心の病理
Author(s)	布施, 裕輔; 富田, 房芳
Citation	日本外科宝函 (1970), 39(1-2): 3-18
Issue Date	1970-03-15
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/207873">http://hdl.handle.net/2433/207873</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

---

原 著

---

移 植 心 の 病 理

札幌医科大学病理学教室

布 施 裕 輔

札幌医科大学胸部外科学教室

富 田 房 芳

〔原稿受付：昭和45年2月28日〕

Pathology of cardiac transplant

YUSUKE FUSE and FUSAYOSHI TOMITA\*

Department of Pathology and 2nd Surgical Department\*,  
Sapporo Medical College

The histopathological findings of the homograft rejection are described from 20 heterotopic cardiac transplants and from 8 human cases.

The pathologic process is characterized by infiltration with basophilic mononuclear cells and vascular changes. The transfiguration of the histological finding in the homografts due to postoperative duration and to strength of rejection are illustrated and briefly discussed.

は じ め に

当大学で行なわれた心移植患者の切除心の病理組織所見を発表するにさいして拒絶反応の組織表現について考按したい。

人体移植心にみられる病変は免疫抑制剤の使用および感染の存在などの影響を受けて、その組織所見は大きな修飾を受けている。従って1例の人体移植心の組織所見から移植心の病変を解明することは必ずしも容易ではない。

さいわい著者らは諸外国の人体移植心（7例）の組織標本を実際に検鏡する機会をえた<sup>1)</sup>。また当大学胸部外科教室でラット異所性心移植実験が行なわれているので<sup>2),3)</sup>、それら人体移植心所見とラット実験結果を参照して本邦人体移植心の病理組織所見（図1～24）の簡単な解析を試みた。

拒絶反応病変の多彩性

人体移植心の組織所見とラット移植心の間に本質的差異はなく、同種移植であるかぎり、移植心にあらわれる拒絶反応の病変像は同じであるらしい。

もちろん人体、ラットを問わず、拒絶反応の病像には強弱がみられる。拒絶反応の強弱は donar と recipient との間の組織適合性の差の大小により決まると考えられている。したがって雑系ラットの at random な組合せによるラット移植心や、人体腎移植と異り、matching test を手術前に十分に検索する時間的余裕のえられない人体移植心に個体によって著しく異なる拒絶反応の強弱を組織像としてみることは当然であると考えられる。

また1個体の移植心の示す病像が移植後の時間的経過につれて大きく変貌することもまたよく知られてい

る<sup>4)</sup>。拒絶反応が急性反応と慢性反応とに区別されて広く使用されていることから、このことは予測されていたことである。

donar と recipient の組合せによる拒絶反応の強弱と拒絶反応自体の経時的変貌が常に絡み合って移植心の病組織像は移植症例が増えれば増える程多彩なものとなる。この病像の多彩性のために移植心にあらわれる拒絶反応の解析には、1個の移植心に対して生検による動的観察(不可能であるが)、あるいは組織適合性の差を一定にする実験結果(Aなる純系動物とBなる純系動物との間の移植)など拒絶反応の単純化が行なわれないかぎり、困難が伴うことを念頭に置く必要がある。

### 拒絶反応の組織表現

#### i) 細胞浸潤

移植心に出現する浸潤細胞は好塩基性単核細胞(本細胞の多くは円形であるが時に紡錘形あるいは星形を呈する, 図29), リンパ球, 形質細胞および好中球などである。

拒絶反応の強弱は心電図所見, 心拍動状態などの移植心機能<sup>10)</sup>と移植心病変の程度から判定されるが<sup>4)</sup>, 細胞浸潤の度合は機能的拒絶反応の強弱とよく相関している。拒絶反応の強いものほど細胞浸潤は強く(図28~31), 拒絶反応の弱いものほど細胞浸潤の度合は弱い。拒絶反応が強い時浸潤細胞の分布は心筋層に彌漫性に出現する(図29,30)。他方心筋組織に対して縞状の浸潤模様を示す場合機能的拒絶反応は弱い<sup>5)</sup>。この場合細胞浸潤は血管周囲間質に限られている。時には心筋線維束間に浸潤することはあっても個々心筋細胞の間に浸潤することは少ない(図15,16)。

ラット移植心所見からえられた結果であるが細胞浸潤の程度, 細胞種類および各種浸潤細胞の量的割合は移植心ごとに異なるが, 経時的変動は比較的少ないものと判断される。ただし好中球浸潤は感染波及例を除外すると移植直後に少数みられるのみで, 移植5日以後では殆んど認められなくなり, 拒絶反応における好中球の役割は無視しえると考える。このことは人体移植心にも言えることである。

拒絶反応の強い場合は好塩基性単核細胞が多く, 形質細胞(形質母細胞も含めて)は少ない(図29)。反対に形質母細胞, 形質細胞が主体で好塩基性単核細胞の少ない場合拒絶反応は弱い。すなわち細胞浸潤の強い時は好塩基性単核細胞が主体となり細胞浸潤程度の

弱い場合には急性期から形質細胞が多く出現する<sup>5)</sup>。

強い拒絶反応を示す移植心の細胞浸潤の強い所では心筋細胞が個々ばらばらになり濃縮円形化し, 細胞質は強く好塩基性を示す(図29)。

この好塩基性心筋細胞の周囲には多数の好塩基性単核細胞が密集しているのが常であって, 好塩基性単核細胞と好塩基性変化心筋細胞の密接な関係が血管炎と共に拒絶反応における組織表現の最も特徴的所見となっている。換言すればこの好塩基性変性心筋細胞の出現は拒絶反応の強いことの査証でもある。

#### ii) 血管炎

細胞浸潤と異り血管炎は移植後の期間に応じて大きく変貌するものと判断されるが, 血管炎は次の三種に分けることが出来る。

##### a) 閉塞性動脈内膜炎(図9~14, 32, 33)

血管内皮細胞の好塩基性腫大と内膜組織内好塩基性単核細胞浸潤が特徴的である。内膜変化は浮腫および細胞浸潤の強い変化(図13, 32)と細胞浸潤を伴わず線維性肥厚による変化とに分けられるが, 両者の差は内膜病変の新旧を意味する<sup>6)</sup>。弁組織を含む心内膜にも同様の変化をみる事が出来る(図31)。心内膜変化は移植後早期に発生するが, この閉塞性動脈内膜炎はラット心でも人体心でも急性期には殆んどみられない所見である。移植後期間の長いものでは程度の差こそあれ凡ての症例にこの形の血管炎の発生を認めることが出来る。したがってこの形の血管炎は拒絶反応の強弱よりは生存期間により密接に関係するようにみえる。すなわち移植後の時間と共に太い動脈枝に内膜炎が発生している。167日の生存期間のラット心<sup>5)</sup>, 1年以上経過した人体移植心では内膜炎が最も大きな冠動脈枝に迄及んでいる<sup>7)</sup>。

##### b) 毛細血管の破壊

急性期心筋層には出血, 浮腫が強くみられ, 毛細血管障害が存在する(図26, 27)。一般に慢性期に入るとこの所見は少くなる。慢性期には血鉄素含有食細胞の存在から急性期に出血が存在していたことを知る事が多い。この毛細血管の障害の程度も急性期拒絶反応の強弱判定の所見として重視することが出来る<sup>8)</sup>。

##### c) フィブリン血栓を伴う静脈炎(図34)。

血管壁が壊死に陥りフィブリン血栓形成を伴う血管変化をみることがある<sup>9)</sup>。かかる血管は内腔に比較して壁が薄いことから静脈炎と考えることが出来る<sup>9)</sup>。この変化は急性期の拒絶反応の強い移植心にのみ認められ, 拒絶反応の強いことの証拠となっている。この

血管変化は炎症巣に存在する小型静脈壁に炎症が波及して生ずることは非特異炎症の場合にもよくみる所見であり、拒絶反応に特異的な好塩基性単核細胞の参加はみられず、拒絶反応に特有の病変とは思われない。8例の人体例にかかる形の血管炎は認められない。

### 拒絶反応と感染の共存

拒絶反応は特有の細胞浸潤と血管炎よりなる特異な炎症である<sup>4)</sup>。したがって充血、血管壁透過性の亢進などをもたらす機序が共存すると拒絶反応病変は増強されることになる。この関係はラット移植心所見から明らかにすることが出来る。すなわち異所性ラット移植心では血流状態から左室に血栓が生ずることが多い<sup>2)</sup>。この血栓に対し左室壁から毛細血管に富む器質化肉芽の発達、時には血栓自体の感染などがみられる。異所性ラット心の拒絶反応病変は右心より左心壁所見の方が増強されてみえることが多い<sup>5)</sup>。このことから特異な炎症である拒絶反応は他の炎症が移植臓器に存在する時、拒絶反応病変は増強するものと考えることが出来る。

### 移植心血管結合組織の再生

異所性ラット移植心の左室に発生する血栓に対する器質化肉芽組織として結合組織および微小血管の増生がラット移植心にみられる<sup>5)</sup>。また心筋細胞消失部に線維細胞、毛細血管の増生がみられる<sup>5,6)</sup>。かかる血管結合組織に拒絶反応病変が影響していないことが注目される。急性期拒絶反応病変の所見の一つとして毛細血管崩壊所見があることは先に述べたが<sup>2)</sup>、拒絶反応病変の修復として増加再生して来る毛細血管に障害がみられない(図21~24)。このことは再生能力の強い血管結合組織は移植免疫という条件下で再生する能力があり、再生して来た血管結合組織は拒絶反応の影響からまぬがれていると考えられる。

### ラット宿主心の変化

ラット異所性移植心の拒絶反応病変が強い時、ラット宿主心にも一定の変化がみられることが注目された<sup>5)</sup>。宿主心の心筋細胞が散在性に好酸性濃縮を示し(図37)、血管内皮および血管周囲細胞がAschoff細胞様に変化する所見である(図35~38)。この宿主心の病変の発生機序は、移植心における抗原として働く心筋組織の崩壊による抗原成分の血中移入を意味するのか、宿主抗体産生組織の急激な変調を反映するの

か、あるいは宿主心に対する移植心の抗体産生を意味するのか解らない。この所見は免疫病理学的に重要な所見と思われる。

### 拒絶反応の経時的変化

拒絶反応の細胞浸潤と閉塞性動脈内膜炎は長期に亘り存在し、心筋細胞の変性壊死は引続いて起る。移植後の期間に応じて病変をまめがれた心筋細胞の肥大が起り、限局性および瀰漫性の線維化巣がみられるようになる。限局性線維化巣は血管炎による乏血によって生ずる心筋消失部に発達したものと解されるのに対し、瀰漫性線維化は間質の浮腫、出血などの影響と、好塩基性単核細胞の心筋細胞に対する直接的障害作用により生じたものと考えることが出来る。経時的に線維化の部には血鉄素食細胞が増加する。しかし血鉄素食細胞と好塩基性単核細胞との間に移行像はみられない。

### 免疫抑制剤による修飾

免疫抑制剤の使用されていないラット移植心では細胞浸潤とそれによる心筋変性壊死と血管炎および血管炎による心筋壊死が重り合っているのに対して、人体移植では1例の例外はあるが血管炎とそのための心筋組織変化が前面に出ていて、細胞浸潤と細胞浸潤による心筋変化は少なくなっている。ために人体移植では血管炎とその結果が一層明瞭に観察されることになる。人体例ではそれぞれ最善と思われる方法で強力に免疫抑制剤が使用されている筈であるから、1例の例外(図27, 28)をのぞいた人体例の場合の拒絶反応病像は、ラット心の病像と比較して、免疫抑制剤による修飾を示していると考えられる。見方をかえると現在使用されている免疫抑制剤は細胞浸潤とそのために生ずる変化に対してかなりの効果があるのに血管炎に対する効果は少ないものと考えられる。人体例の症例によっては好酸球浸潤がみられたが、その意義は不明である。特殊な薬剤使用の影響も考えられる。

### 本邦人体移植心所見

著者らの移植心所見(図1~24)は付図の説明どうり、心嚢炎の合併がみられ、血管炎と血管炎による心筋の巣状壊死(図18~24)が認められた。しかし細胞浸潤の程度は弱く、好塩基性単核細胞は痕跡的に認められるに過ぎない。また心筋細胞の肥大所見や血鉄素の沈着は著しく軽い。

先に述べた人体移植心およびラット移植心所見の総括から推定される拒否反応の実態を考慮に入れて著者らの移植心病変をふり返ってみると、そこにみられた拒絶反応は強いものではないと言ふことが出来よう。

# 文 献

- 1) 和田寿郎他：移植心臓にみられる拒否反応の組織像。日本医事新報 **2359**, 昭44
- 2) Tomita, F.: Heart homotransplantation in the rat, Sapporo Med. J. **30**, 165-183, 1966.
- 3) 富田房芳, 和田寿郎：臓器移植研究の一手段臨床と研究 **44**, 142-146, 昭42.
- 4) Kosek, J. C., Hurley, E. G. & Lower, R. R.: Histopathology of orthotopic canine cardiac homografts Lab. Invest. **19**, 97,

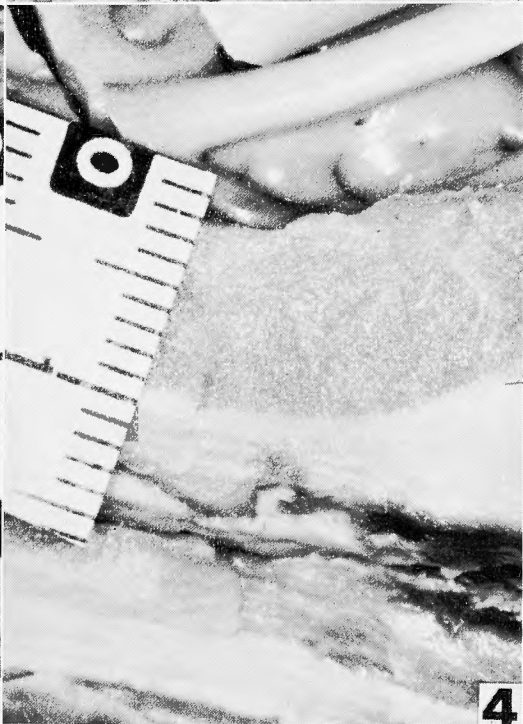
1968.

- 5) 布施裕輔, 富田房芳：ラット異所性心移植の病理学的研究 (発表予定)
- 6) 布施裕輔他：心臓移植の臨床一剖検所見を中心に。日本医事新報 **2353**, 8-13, 昭44年.
- 7) Barnard, C.: Personal communication
- 8) Lower, C. C, Kosek, J. C. Kemp, V. E., Graham, W. H. Sewell, D. H. & Lim, F.: Rejection of the cardiac transplant. Am. J. Cardiol. **24**, 492-499, 1969.
- 9) 朴順京, 広瀬淳一郎, 近藤芳夫：移植心の病理組織学的所見 移植 **3**, 1-8, 1968.
- 10) Bieber, C. P. Stinson, E. B. & Shumway, N. E.: Pathology of the conduction system in cardiac rejection. Circulation **39**, 567-575, 1969.

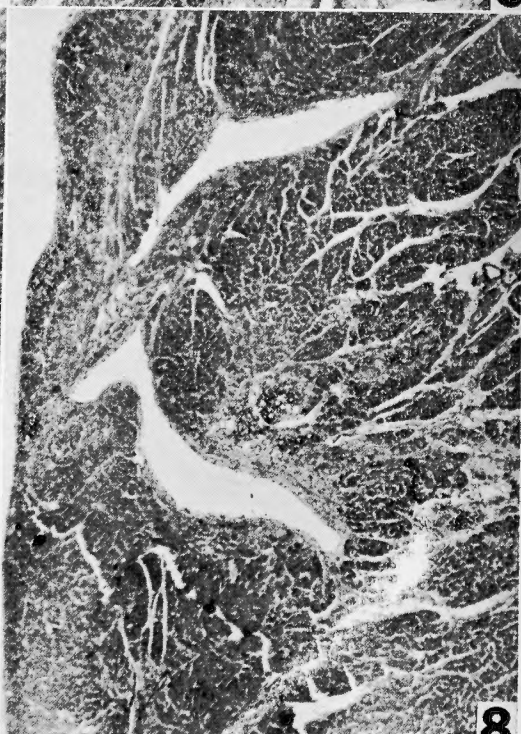
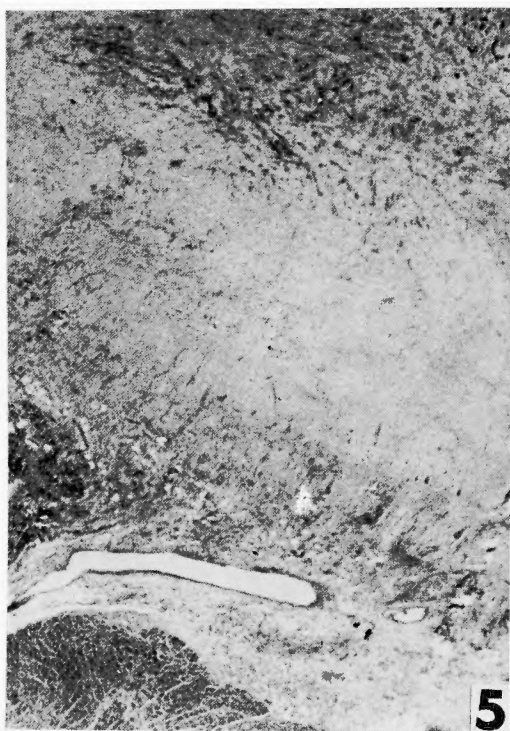
## 付 図 説 明

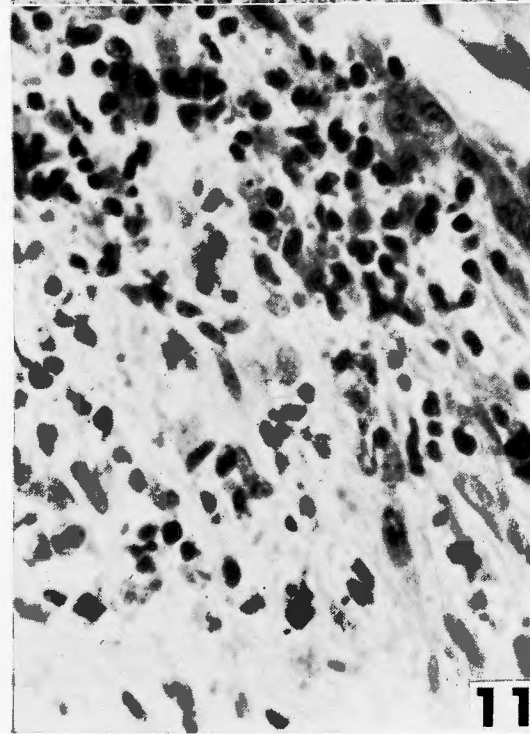
- 図1 右室後壁：右室壁と乳頭筋は中等度の肥厚肥大を示している。しかし三尖弁、心内膜に病変はみられない。心嚢炎による厚い肉芽組織が心室をとりまいている。
- 図2 右室前壁：三尖弁、心内膜および心筋層に肉眼的病巣はみられない。右室壁は斜めに切断されている。
- 図3 右室側壁：正しく切断された右室壁の厚さを示す。白色部分は心嚢炎による線維化肉芽組織である。心筋層に病巣は存在しない。心筋は固定後黄色調を呈していて、心筋細胞の脂肪変性の存在を推定させる。
- 図4 心嚢炎による肉芽組織は心室壁の2倍の厚さを示している。剖検時の心重量1080gの数値はこの厚い肉芽組織、および大動脈弓、分枝肺動脈、縦隔組織の一部などを含めての重さであって、心保存のため移植心のみの重量は計測されていないが、450g内外と推測される。
- 図5 心室壁をとりまく厚い血管結合織性肉芽組織を示す。右上隅に線維素塊が存在する。浸潤細胞は形質細胞が主体であって、この部に拒絶反応とみなしうる病変はみられない。それは肉芽組織が宿主由来の組織であるためと考えられる。×30
- 図6 心室をとりまく炎症性肉芽は心筋壊死巣と連続していて心嚢炎の室壁波及を示している。×40
- 図7 大動脈縫合部：大動脈縫合部に血栓、肉芽組織、細胞浸潤などはみられない。肺動脈縫合部でも所見は同様である。×150
- 図8 右室壁：この拡大では心内膜の変化は不明瞭である。巣状の心筋壊死巣が細胞浸潤を伴って散在している。しかし心筋組織の大部分は著変を示していない。
- 図9 心筋間質の比較的大きな冠動脈枝の閉塞性動脈内膜炎。内膜は著しく偏心性の線維性肥厚を示し細胞浸潤を伴っている。血管周囲にもリンパ球、形質細胞の軽い浸潤がみられる。×60
- 図10 血管内皮細胞の好塩基性腫大と好塩基性単核細胞の浸潤がみられる。内膜は浮腫状に肥厚している。×600
- 図11 閉塞性動脈内膜炎の内膜を強拡大で見ると、浸潤細胞は好塩基性単核細胞が主体で形質細胞、リンパ球は少ない。好塩基性単核細胞の中には核分裂像を示すものがある。×600
- 図12 心筋間質に動脈枝と静脈枝が存在しているが、動脈には内膜炎の所見がみられるのに、静脈壁に変化のみられないのが対照的である。×60
- 図13 動脈内膜は浮腫が強く動脈内膜炎の初期像と考えられる。内皮細胞の脱落がみられる。×300
- 図14 2個の動脈枝とも内膜炎の像を示している。細胞浸潤は内膜と血管周囲に強い。×60
- 図15 小型血管周囲にリンパ球、形質細胞の浸潤が強く、細胞浸潤は心筋細胞間にも及んでいる。×60
- 図16 心筋間質の硬化と間質に連続する心筋細胞消失部に血管結合織が増加している。その部には軽いリンパ球、形質細胞浸潤がみられる。×60
- 図17 患者側右房壁：線維化と心筋細胞の肥大がみられるが、この部に拒絶反応病変は存在しない。軽度浮腫性であるが切除心房壁との間に差は認められず、術前予測された冠血管枝切断による乏血性変化は少ない。これには心嚢炎の存在が影響していたためと考えられる。×30
- 図18 限局性の心筋消失部にリンパ球、形質細胞の浸潤を伴う血管結合織が発達している。しかし好塩基性単核細胞浸潤はみられず、動脈内膜炎による乏血性変化により生じたものと考えられる。×60
- 図19 限局性小壊死巣が散在する。×60
- 図20 心筋細胞は筋原線維を失い空胞化している。細胞浸潤はみられず、新しい心筋変性部である。×300
- 図21 心筋壊死部に発達した血管結合織に拡張した毛細血管が目立つ。1ないし2個の血管内皮細胞と基底膜が認められ毛細血管に障害像の存在しないことが注目される。軽いリンパ球浸潤を伴っている。×150
- 図22 血管結合織内にリンパ球、形質細胞の浸潤がみられるが、毛細血管には崩壊像がみられない。高度に拡大した血管がみられる。×60

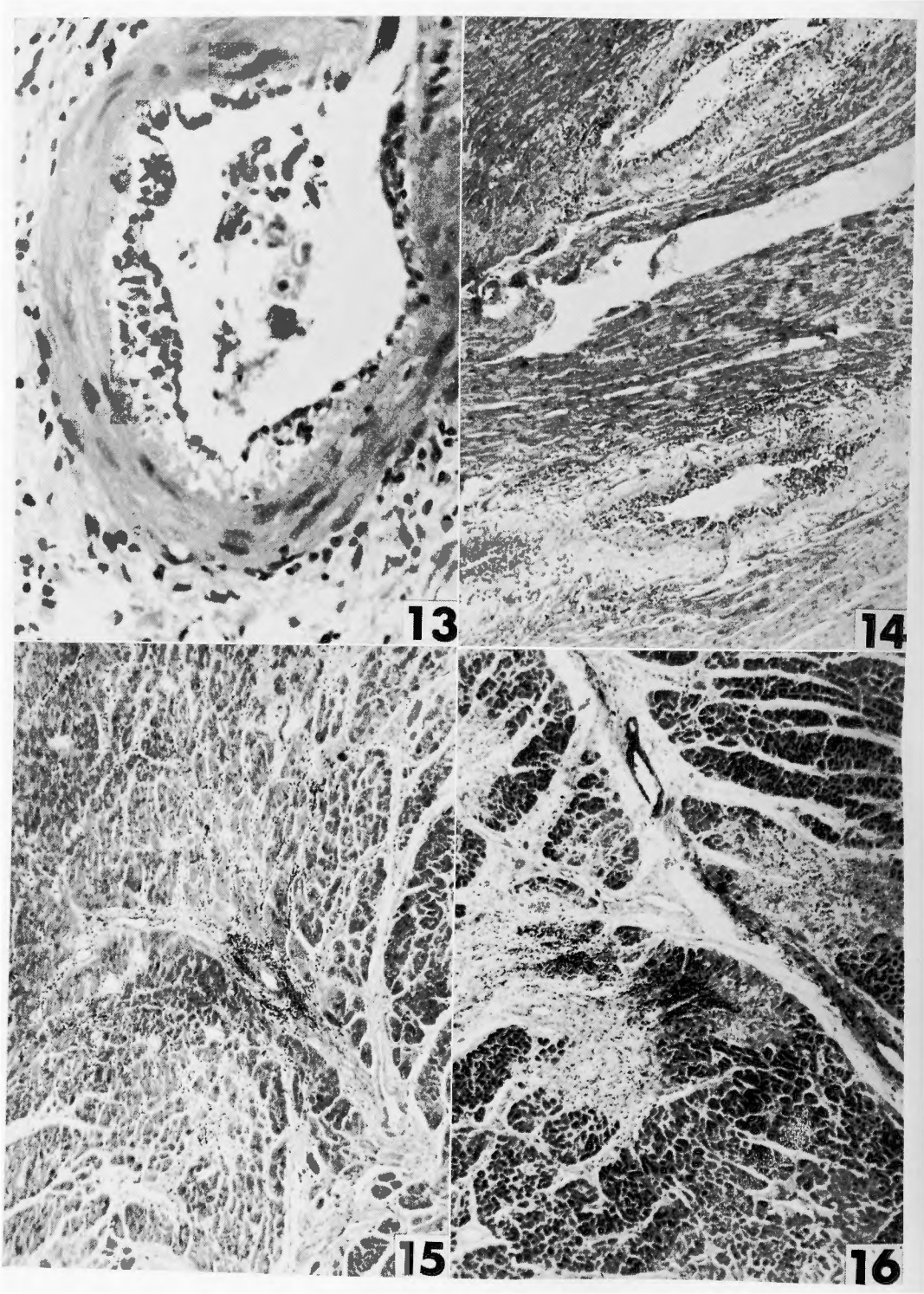
- 図23 限局性心筋壊死部に発達した肉芽組織内の微小血管の増加がみられるが、血管変化はみられず、急性拒絶反応病変の主体が微小血管の崩解による所見(図25, 26)と対照的である。×150
- 図24 細動脈内皮細胞の腫大傾向はみられるが、新生血管に著変はみられない。×600
- 図25 カナダ A 280 人体移植心：毛細血管の透過性亢進によると思われる心筋線維束間の強い浮腫、出血をみとめる。×50
- 図26 カナダ A 280 人体移植心：心筋線維束間の浮腫が著しく微小血管の高度の障害を反映している。×50
- 図27 カナダ A 312 人体移植心：解離した心筋細胞の間に好塩基性単核細胞の強い浸潤がみられる。×600
- 図28 カナダ A 312 人体移植心：比較的限局性の細胞浸潤がみられるが、主体となる細胞は好塩基性単核細胞である。×300
- 図29 ラット異所性移植心：心筋層に高度の細胞浸潤がみられるが、浸潤細胞は好塩基性単核細胞が圧倒的に多い。×600
- 図30 ラット異所性移植心：高度の細胞浸潤のため心筋細胞は孤立散在して円形化し、好塩基性濃縮変性像を強く示す。×300
- 図31 ラット異所性移植心：僧帽弁の表面被う内皮細胞の好塩基性腫大と好塩基性単核細胞の浸潤が強くみられる。この変化は動脈内膜炎と同じ機序により発生すると考えられる。×600
- 図32 ラット異所性移植心：比較的太い動脈の浮腫性内膜炎で人体例と異なる所見はみられない。×300
- 図33 ラット異所性移植心：太い動脈の内膜は細胞浸潤を伴いながら線維性の肥厚を示している。×150
- 図34 ラット異所性移植心：微小血管の管壁壊死とフィブリン血栓形成がみられる。壁の薄さから静脈炎と考えるが、人体例にかかる所見は見出されない。下方の黒色部は石灰沈着によるものである。×150
- 図35 ラット宿主心：心筋間質細胞の Aschoff 様細胞化を示す。細胞質は好塩基性で核は特有のクロマチン凝集像を示している。この変化は移植心に拒絶反応の強い場合だけ宿主心に見出される。×600
- 図36 ラット宿主心：Aschoff 様細胞が血管周囲に増加していて、Aschoff 細胞の血管壁起源を強く示唆する。×600
- 図37 ラット宿主心：Aschoff 様細胞の増加と共に好酸性心筋細胞変性が注目される。変性心筋細胞の筋原線維が不明瞭となり、細胞は濃縮化している。宿主心に細胞浸潤は起らない。×600
- 図38 ラット宿主心：心筋間質細胞の Aschoff 様細胞の特有のクロマチン顆粒の凝集を示す。核はふくろ目状外観を呈している。×1500



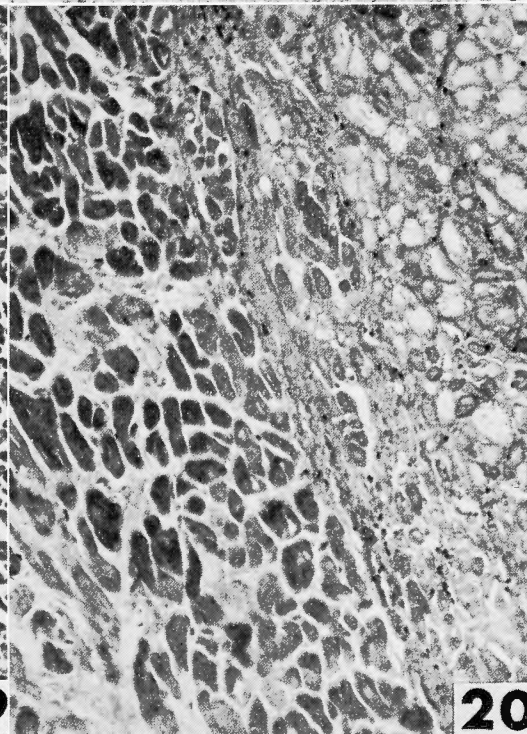
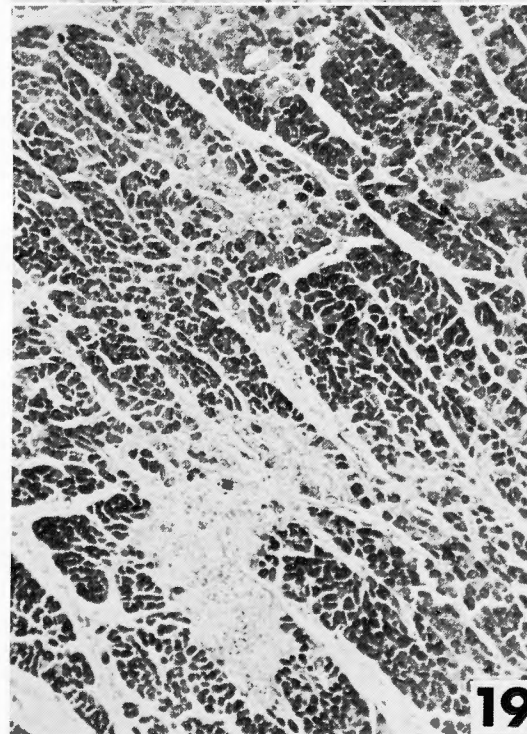
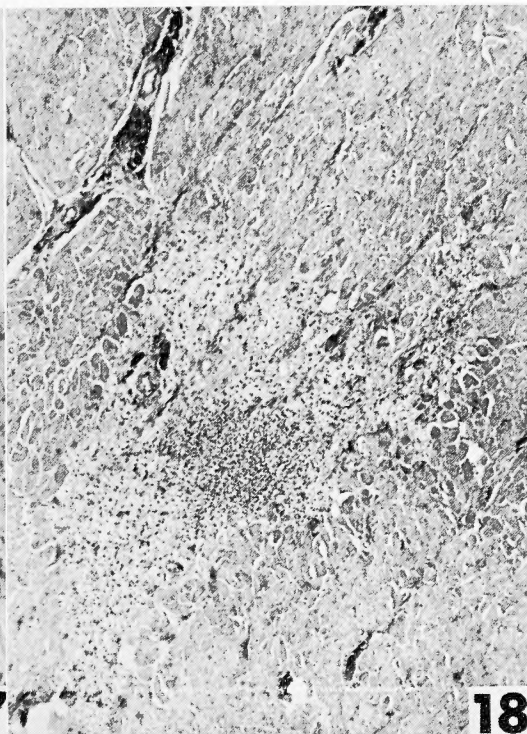
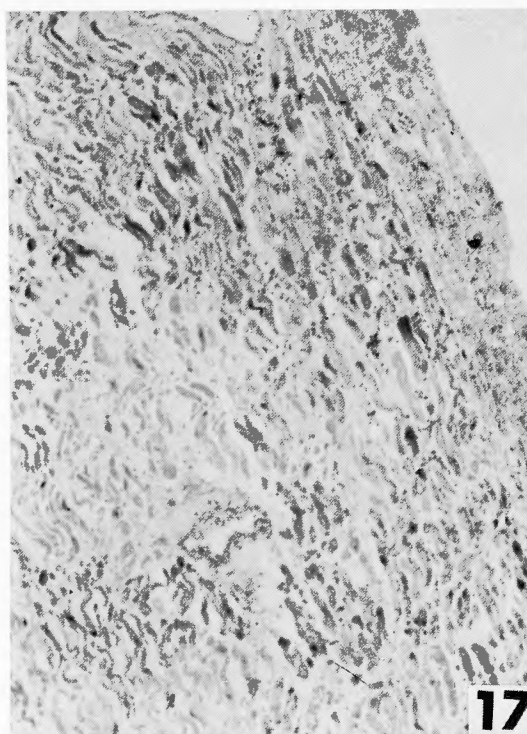


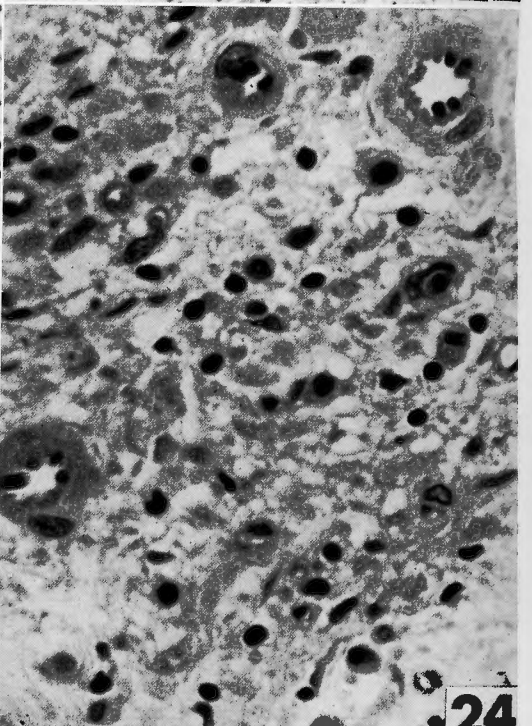
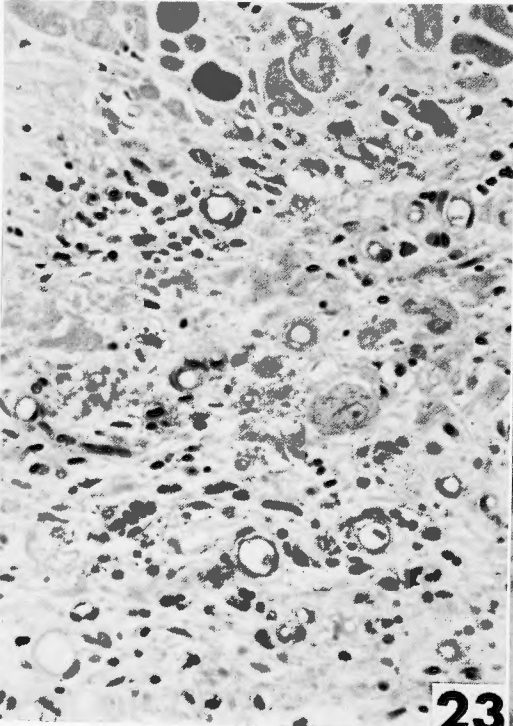
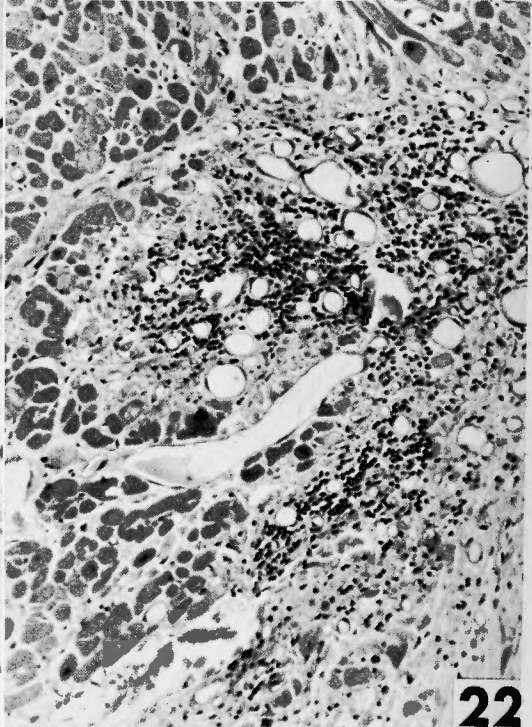
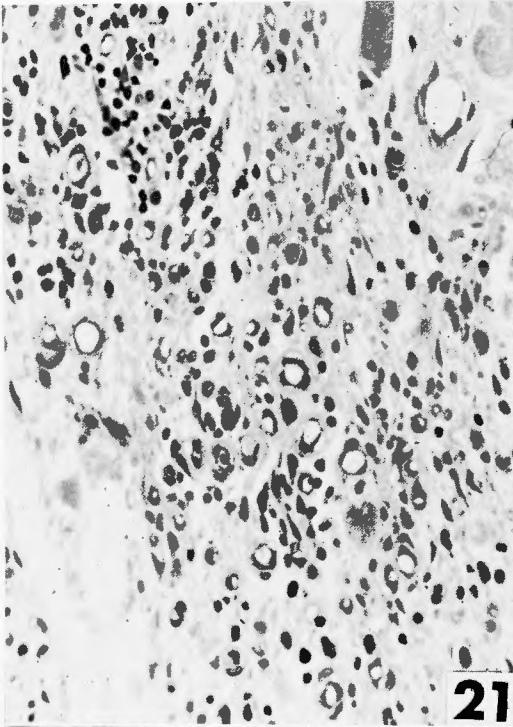


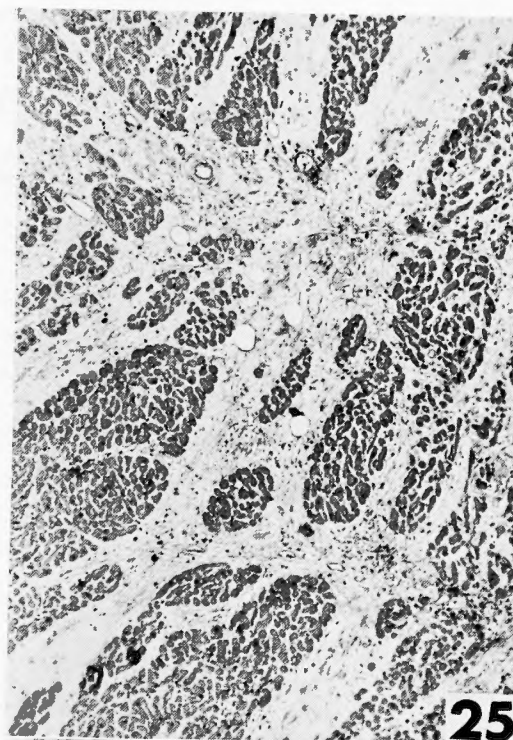




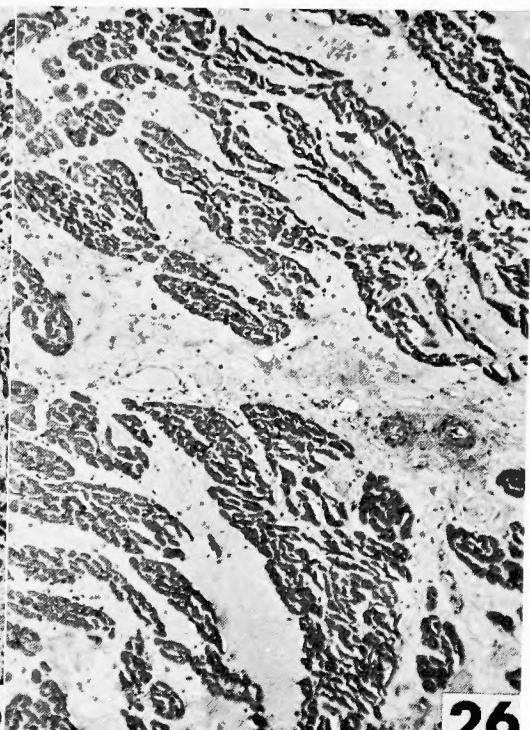




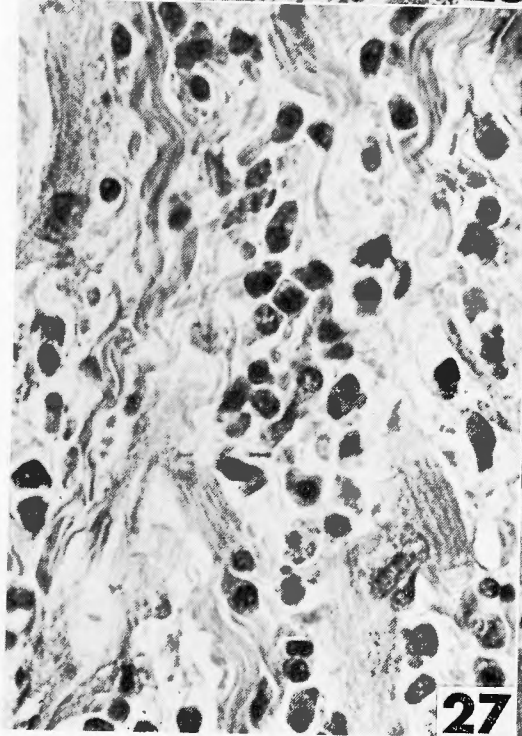




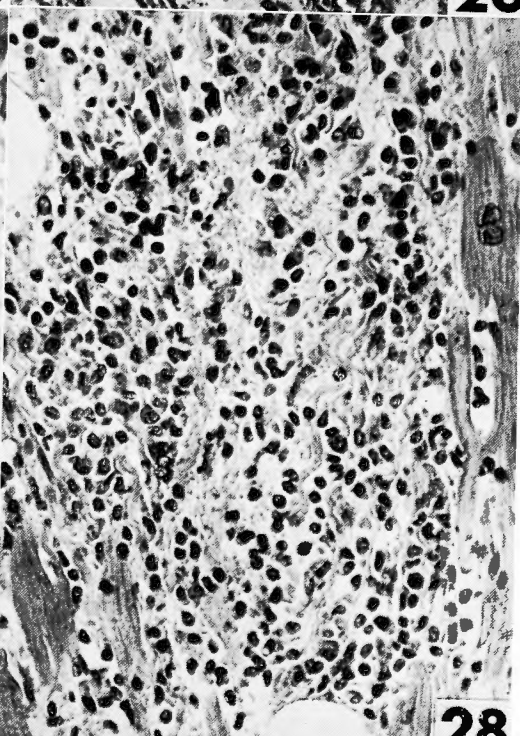
25



26



27



28



